

原 著

愛知県における慢性排菌例の分析

藤岡正信・梅村典裕

愛知県衛生部

山本正彦・杉浦孝彦・鈴木隆元・青木一・鳥井義夫

名古屋市立大学第2内科

泉 清 弥

国療中部病院

高木良雄

国療東名古屋病院

市川寿男

県立尾張病院

大井 薫

県立愛知病院

受付 昭和 55 年 7 月 8 日

ANALYSES ON CHRONIC EXCRETORS OF TUBERCLE BACILLI
IN AICHI PREFECTUREMasanobu FUJIOKA*, Norihiro UMEMURA, Masahiko YAMAMOTO, Takahiko SUGIURA,
Takamoto SUZUKI, Hajime AOKI, Yoshio TORII, Kiyoya IZUMI, Yoshio TAKAGI,
Sumio ICHIKAWA and Kaoru OOI

(Received for publication July 8, 1980)

In this study, 215 patients who continued to excrete tubercle bacilli (chronic excretors) and were hospitalized in 18 sanatoria or chest hospitals in Aichi Prefecture were analysed.

The results were as follows:

- 1) 215 chronic excretors occupied 10.3% of total patients with tuberculosis admitted in hospitals.
- 2) Prognosis of chronic excretors was unfavourable; during 1 year after the first investigation, only 7 cases (3.3%) were discharged with the negative conversion of bacilli, 29 cases (13.5%) died of pulmonary tuberculosis, and 176 cases (81.9%) were still in hospital or discharged with positive bacilli.
- 3) Most of 170 chronic excretors who were investigated in detail were far advanced type by X-ray findings and were treated for long-period before the admission.
- 4) Applications of RFP and EB for chronic excretors were not effective, since most of effective chemotherapeutic drugs, including the above 2, were already used with failure.

緒 言

近年における結核化学療法の進歩はめざましく、結核

の予後は極めて良好になり、患者の大部分は化学療法開始後1年以内に菌陰性化が得られるようになった。しかし、現在でも結核菌を持続排菌しながら長期療養生活を

* From the Dept. of Hygiene, Aichi-Prefecture, Naka-ku, Nagoya, Aichi 460 Japan.

続けているものが少なくない。これら慢性排菌患者の発生を予防することは、結核対策上重要な問題と考えられる。

愛知県結核管理事業研究会は昭和52年9月に、愛知県内の結核病院に入院中の結核患者について調査を行なった¹⁾が、これら患者のうち慢性排菌患者について分析を行なったので報告する。

研究方法および対象

一次調査として愛知県内の結核病床を有する18病院に調査票による調査を依頼し、昭和52年9月30日現在入院中である結核患者の調査を行なった。この結果、入院が昭和51年9月30日以前で、しかも調査前3カ月以内(昭和52年7月～9月)に排菌ありと回答の得られた患者、すなわち入院期間1年以上でなお排菌のあるもの、これを慢性排菌例と呼び、本研究の対象とした。

昭和53年9月には二次調査として、前述の慢性排菌例についてその確認と、排菌内容を知るための、昭和52年4月～9月の6カ月間の詳細な結核菌検査成績の調査と、1年後の予後を知るために昭和53年9月における現状の調査を行なった。

更に、国療東名古屋病院、国療中部病院、県立愛知病院、県立尾張病院の4病院に入院中の慢性排菌例については、三次調査として入院までの経過、化学療法歴、入院時の胸部X線所見、入院後の治療経過を調査した。

成 績

1. 慢性排菌例の率

一次調査による18病院の入院患者数は2,080名で、入

院期間1年以上の患者は886名であつた。このうち調査前3カ月以内の菌陽性患者は249名で、この者に二次調査を行なつた。

二次調査による昭和52年4月～9月の6カ月間の結核菌検査成績では、結核菌培養陽性は215名で、慢性排菌例は全入院患者の10.3%、入院期間1年以上の患者の24.3%に止まり、他に塗抹のみ陽性8名、非定型抗酸菌8名、排菌を認めずまたは不明18名があつた。

2. 慢性排菌例の内訳

性別・年齢別：性別では215名中男性146名、女性69名と男性に多いが、全入院患者男性1,540名、女性540名、1年以上入院患者男性654名、女性232名に比較するとおのおの9.5%、12.8%、22.3%、29.7%となり、入院患者中に占める慢性排菌例は男性よりむしろ女性に多くみられた($p < 0.05$)。

年齢別では30歳未満2名、30歳～39歳9名、40歳～49歳43名、50歳～59歳59名、60歳～69歳62名、70歳～79歳34名、80歳以上6名で60歳以上の高齢者が102名47.4%であつた。

性別年齢別分布を全入院患者および1年以上入院患者と比較したものを表1に示したが、全入院患者との比較では慢性排菌例の占める率は、男性では30歳未満1.0%、30歳～39歳2.8%であるのに対し、40歳以上では一様に10%前後と高率であつたが、女性ではこの傾向が30歳以上からみられ、更に40歳～49歳20.5%、50歳～59歳20.7%と他の年齢に比較して著明に高率であつた。1年以上入院患者との比較でも同様の傾向がみられ、男性では40歳以上、女性では30歳以上に慢性排菌例が高率で、女性では特に40歳～49歳42.5%、50歳～59歳37.5%と著明で

Table 1. Sex and Age Distribution of Chronic Excretors

		No. of cases	～29 yrs	30～39 yrs	40～49 yrs	50～59 yrs	60～69 yrs	70～79 yrs	80 yrs
Male	Chronic excretors (%) (A)	146 (100.0)	1 (0.6)	4 (2.7)	26 (17.8)	35 (24.0)	52 (35.6)	23 (15.8)	5 (3.5)
	Total TB cases in hospital (B)	1,540	104	142	255	294	415	290	40
	TB cases hospitalizing over 1 year (C)	654	12	36	96	132	218	140	20
	(A)/(B) %	9.5	1.0	2.8	10.2	11.9	12.5	7.9	12.5
	(A)/(C) %	22.3	8.3	11.1	27.1	26.5	23.9	16.4	25.0
Female	Chronic excretors (%) (A)	69 (100.0)	1 (1.4)	5 (7.2)	17 (24.6)	24 (34.8)	10 (14.5)	11 (15.9)	1 (1.4)
	Total TB cases in hospital (B)	540	66	62	83	116	107	93	13
	TB cases hospitalizing over 1 year (C)	232	12	18	40	64	45	44	9
	(A)/(B) %	12.8	1.5	8.0	20.5	20.7	9.3	11.8	7.7
	(A)/(C) %	29.7	8.3	27.8	42.5	37.5	22.2	25.0	11.1

あつた。

初回治療開始時期：三次調査の得られた慢性排菌例170例が何時ごろ初回治療を受けたかについて、一次薬による治療が中心であつた昭和39年以前（第Ⅰ期）、二次薬の併用が一般に行なわれるようになった昭和40年～45年（第Ⅱ期）、RFPが使用しうようになった昭和46年以後（第Ⅲ期）に分けて調査すると、第Ⅰ期124名72.9%、第Ⅱ期32名18.8%、第Ⅲ期14名8.2%であり、最近の発症例で慢性排菌例となつたものは少数であつた。

入院前化学療法期間：三次調査例についての入院前の化学療法期間は1年未満23名13.5%、1年～5年71名41.8%、5年～10年28名16.5%、10年以上34名20.0%と5年以上の既往治療例が62名36.5%にみられた。

入院前使用薬剤数：三次調査例についての入院前使用薬剤数は7剤以上既使用32名18.8%、4剤以上6剤45名26.5%、1剤以上3剤47名27.6%、未使用8名4.7%で、4剤以上既使用で入院前すでに二次抗結核剤が使用されていた例が77名45.3%にみられた。

入院期間：二次調査による慢性排菌例215名の入院期間は、1年～2年36名、2年～3年36名、3年～5年46名、5年～10年44名、10年以上53名であり、3年以上の入院期間をもつ患者は143名66.5%、5年以上の入院期間をもつ患者は98名45.1%で大多数の慢性排菌例は、3年以上の長期入院例であつた。

全入院患者との比較では表2に示すごとく、入院期間1年～2年263名中13.7%、2年～3年167名中21.6%、

Table 2. Number of Chronic Excretors by Duration of Admission

Duration of admission	No. of cases	No. of chronic excretors (%)
Less than 1 yr	1,194	—
1~2 yrs	263	36(13.7)
2~3 yrs	167	36(21.6)
3~5 yrs	147	46(31.3)
5~10 yrs	163	44(27.0)
10 yrs and more	146	53(36.3)
Total	2,080	215(10.3)

Table 3. Chronic Excretors by Gakkai X-ray Classification

Gakkai classification	No. of cases	No. of chronic excretors (%)
I	212	56(26.4)
Ⅱ ₃	279	9(3.2)
Ⅱ ₂₋₁	902	94(10.4)
Others	687	11(1.6)
Total	2,080	170(8.2)

3年～5年147名中31.3%、5年～10年163名中27.0%、10年以上146名中36.3%と、入院期間が長くなるに従つて順次慢性排菌例の率が高くなつている。

排菌回数：二次調査による慢性排菌例の6カ月間の結核菌検査成績は4回以上培養陽性170名79.1%、3回陽性14名6.5%、2回陽性20名9.3%、1回陽性11名5.1%で、大多数が4回以上の持続排菌例であつた。

胸部X線所見：三次調査例の学会分類はⅠ型56名32.9%、Ⅱ₃型9名5.3%、Ⅱ₂₋₁型94名55.3%、その他および不明11名6.5%で広汎な空洞を有するものが高率であつた。

全入院患者との比較は表3に示すごとくで、Ⅰ型212名中26.4%、Ⅱ₃型279名中3.2%、Ⅱ₂₋₁型902名中10.4%、その他687名中1.6%と、X線病型が重症になるほど慢性排菌例の率が高くなつている($p < 0.005$)。

空洞内径の和：三次調査例についての空洞内径の和は、80mm以上81名47.7%、40mm～79mm51名30.0%、39mm以内23名13.5%、無空洞または不明15名8.8%であり、大きな空洞面積をもつ例が高率にみられた。

RFP・EBの使用状況：三次調査例170名のRFP、EB両薬剤の使用状況は、RFPについては34名は入院前既使用であり、未使用131名についての入院後の使用状況は準単独使用103名78.6%、初回耐性による早期使用中または未使用5名3.8%、副作用による中止6名4.6%がみられ、未使用抗結核剤との併用は19名14.5%にみられるのみであつた。EBについては入院前既使用は57名で、未使用107名の使用状況は準単独使用78名72.9%、初回耐性3名2.8%、副作用8名7.5%で、未使用抗結核剤との併用は23名21.5%にすぎず、大部分の慢性排菌例では、これら薬剤が有効に使用されていなかった。

3. 慢性排菌例の予後

二次調査による慢性排菌例215名の1年後の予後は、死亡32名（結核死29名、他病死3名：胃癌、結腸癌、肝硬変）、入院継続166名、事故退院（菌陰性化のみられる以前の退院）10名で、軽快退院はわずか7名3.3%にすぎなかつた。

また、三次調査を行なつた慢性排菌例170名について1年後の排菌状況をみると、死亡21名12.4%、菌陰性化14名8.2%、微量排菌または間欠排菌9名5.3%で、残り126名74.1%は持続大量排菌であつた。なお菌陰性化のみられた14名中6名は退院したが、8名は入院を継続している。死亡21名は大多数が持続大量排菌例で、1例を除いて死亡前排菌陽性であつた。

以上のように、慢性排菌例の予後は一般的にいつて不良といわざるをえない。

4. 菌陰性化の得られた動機

上に述べた菌陰性化のみられた14名についてその動機となつたと考えられる要因をみると、化学療法によると

Table 4. Background Factors Affecting on Prognoses of Chronic Excretors

Background factors		Negative conversion	TB death	Chronic excretors
Total		14(8.2)	21(12.4)	170
Sex	Male	9(8.0)	12(10.6)	113
	Female	5(8.8)	9(15.8)	57
Age	~39 yrs	2(20.0)	1(10.0)	10
	40~59 yrs	5(6.0)	10(12.0)	83
	60 yrs~	7(9.1)	10(13.0)	77
Onset of tuberculosis	I period(~1964)	6(4.8)	13(10.5)	124
	II period(1965~'70)	3(9.4)	7(21.9)	32
	III period(1971~)	5(35.7)	1(7.1)	14
Duration of admission	1~2 yrs	5(23.8)	2(9.5)	21
	2~3 yrs	4(15.4)	3(11.5)	26
	3 yrs~	5(4.1)	16(13.0)	123
Duration of previous chemotherapy	~1 yr	5(21.7)	3(13.0)	23
	1~5 yrs	6(8.5)	7(9.9)	71
	5~10 yrs	2(7.1)	5(17.9)	28
	10 yrs~	1(2.9)	4(11.8)	34
No. of used drugs before admission	0	3(37.5)	2(25.0)	8
	1 to 3 drugs	4(8.5)	2(4.3)	47
	4 to 6 drugs	2(4.4)	4(8.9)	45
	7 drugs and more	2(6.3)	7(21.9)	32
No. of positive cultures	3 times and more	7(4.7)	21(14.2)	148
	1 or 2 times	7(31.8)	0(—)	22
Gakkai classification	I	1(1.8)	8(14.3)	56
	II ₃	0(—)	0(—)	9
	II ₂₋₁	11(11.7)	10(10.6)	94
	Others	2(18.2)	3(27.3)	11
Sum of inside diameter of cavities	80 mm and more	4(4.9)	10(12.3)	81
	40~79 mm	6(11.8)	5(9.8)	51
	~39 mm	2(8.7)	3(13.0)	23
	Non-cavitary	2(13.3)	3(20.0)	15

* $p < 0.05$ *** $p < 0.005$

考えられるもの4名 (RFP+KM, RFP, EB+KM, EB), 手術によると考えられるもの2名 (一側肺全摘除, 上葉切除), 初めから微量排菌で菌陰性化の経過をとらえたと考えられるもの3名, 動機が特定できなかつたもの5名であつた。

5. 慢性排菌例の予後に関する要因

慢性排菌例の予後に関する因子を, 三次調査例 170名について菌陰性化と結核死でみると表4に示すごとくである。

すなわち, 性については菌陰性化, 結核死ともに男女間に差はみられなかつたが, 年齢についてみると菌陰性化は40歳未満が10名中2名20.0%と40歳以上に比して高

い傾向がみられた。

発症年代については, 第三期(昭和46年以後)は他の年代に比して高率に菌陰性化がみられ($p < 0.05$), 結核死では第二期に高い傾向がみられた。

入院期間については, 3年以上入院期間をもつ例では菌陰性化が123名中5名4.1%と著明に低かつた($p < 0.05$)。

入院前化学療法期間については, 化療期間1年未満の例では23名中5名21.7%と化療期間1年以上に比して菌陰性化の高い傾向がみられた。

入院前使用薬剤数については, 入院前未治療例は8名中3名37.5%と入院前既治療例に比して菌陰性化が高率

であつた ($p < 0.05$)。

昭和52年4月～9月の6ヵ月間の結核菌検査については、6ヵ月間に1回または2回が22名中7名31.8%と菌陰性化が高く ($p < 0.005$)、結核死では21名全例が3回以上の持続排菌例であつた。

入院時学会病型については、I型・II₃型に65名中1名1.5%と菌陰性化が低く、空洞径の和についても80mm以上の広範な空洞を有する例は菌陰性化の低い傾向がみられた。

すなわち、慢性排菌例の予後に影響を与えると考えられる因子は、発症が昭和45年以前、入院期間2年以上、入院前の長期化療歴、抗結核剤の多剤既使用、入院時病型が広汎空洞型であることといえる。

考 案

慢性排菌例の定義については、青木²⁾、Boas³⁾らによるものがあるが、今回著者らは1年以上の入院治療歴をもち、なお菌陰性化のみられなかつた患者を慢性排菌例と定義して調査を行なつた。

慢性排菌例は難治性肺結核の代表であるが、その原因としては従来より患者発見の遅れ、化学療法失敗等があげられ、地域における慢性排菌例の数は、結核問題の大きさを示す重要な指標として使用されている。今回の調査例では、大部分が入院前に長期間の化学療法歴があり、入院時すでに慢性排菌例といえるものであり、病型は高度進展型であり、これらがどの原因によるかを追求することはできなかつた。

化学療法の進歩した現在、ほとんどの患者は治療開始後1年以内に菌陰性化がみられるようになったが、本研究でも明らかなように、慢性排菌例では予後は極めて悪く、1年後の菌陰性化はわずか8.2%にしかみられなかつた。RFP・EBと新しい強力な抗結核剤が開発されているが、慢性排菌例における両薬剤の使用状況は、大部分の例では準単独使用であり、必ずしも効果的な使用がされたとはいえなかつた。この原因は、入院前すでに多くの薬剤が使用されており、新剤が開発される度に、1剤1剤既使用剤と併用したためと考えられた。

このように、慢性排菌例の菌陰性化はほとんど期待できないといつてよく、慢性排菌例の発生を如何に未然に防止するかが重要な問題と考えられる。幸いなことに、RFP・INHを含む初期強化治療法が、Foxら⁴⁾による東アフリカの成績を初めとして報告され、高度進展例についても短期間に菌陰性化が実現でき、再発率の低いことが明らかになつてきた。本研究の調査例についても、RFPを使用しうるようになった昭和46年以後発症の慢性排菌例14名の初回治療方式を調べると、ほとんどの例が一次薬3剤による併用で、RFP・INHを含む治療方式は1例にみられたにすぎなかつた (この例はINH未治

療耐性例であつた)。

RFP・INHを含む強化治療方式の初回治療への導入は、昭和53年結核登録者調査⁵⁾によると、33.8%と約1/3の新登録患者に使用されていることになる。結核化学療法において重要なことは、強力な治療方式と規則的な服薬であるとするFoxの有名な言葉⁶⁾にみられるように、RFP・INHを含む強化治療方式を更に普及させること、また不規則な治療により治療中断・脱落にならないように防止することが、慢性排菌例の発生を防止するために重要と考えられる。このためには、結核診査協議会が中心となつて、RFP・INHを含む強化治療方式が、必要な対象に充分に実施されるように普及を計り、他方では、結核医療施設・保健所が連携して、治療中断・脱落の防止に努めることであると考えられる。

また再治療例については、既使用剤の確認、耐性検査などを実施し、強力かつ有効な治療方式が行なわれなければならないことは当然と考えられる。

結 語

愛知県内の18病院に入院中の結核患者のうち、入院期間が1年以上で菌陰性化のみられなかつた慢性排菌例215名を対象として調査を行ない、以下の結果を得た。

- 1) 慢性排菌例215名は、調査病院の全入院結核患者の10.3%であつた。
- 2) 慢性排菌例の予後は不良で、1年後の経過をみると、結核死29名(13.5%)、他病死3名(1.4%)で、軽快退院は7名(3.3%)にすぎず、残り176名は入院継続または事故退院であつた。
- 3) 背景調査を行なつた慢性排菌例170名については、高度進展例132名(77.6%)、5年以上既治療例62名(36.5%)、4剤以上既使用77名(45.3%)と、重症・長期化療例が多かつた。
- 4) 慢性排菌例のRFP・EBの使用状況は効果的とはいえず、この原因は入院前の化学療法剤の多剤既使用によるものと考えられた。

本文の要旨は第54回日本結核病学会総会で報告した。

なお、本研究は愛知県結核管理事業研究会の事業として、愛知県内の18病院の協力を得て実施した。ご協力をいただいた関係者の方々に感謝いたします。

〔愛知県結核管理事業研究会〕(五十音順)

青木正和(結核研究所)、荒川幸三(前名古屋市衛生局)、泉清弥(国療中部病院)、市川寿男(県立尾張病院)、伊藤雅夫(瀬戸保健所)、大井薫(県立愛知病院)、高木良雄(国療東名古屋病院)、長岡常雄(東京都衛生局)、森亨(結核研究所)、山本正彦(名古屋市立大学)

〔協力病院〕

東海病院, 名古屋第一赤十字病院, 第二赤十字病院, 中部労災病院, 社保中京病院, 大同病院, 国療東名古屋病院, 国療豊橋東病院, 県立愛知病院, 県立尾張病院, 旭労災病院, 公立陶生病院, 国療中部病院, 春日井市民病院, 加茂病院, 蒲郡市民病院, 愛北病院, 常滑市民病院

文 献

- 1) 愛知県結核管理事業研究会: 結核, 55: 447, 1980.
- 2) 青木正和・松崎正子: 結核, 53: 451, 1978.
- 3) Boas, M.A.: Applied Surveillance of Diagnostic and Treatment Measure, TSRU Directing Committee, 1977, June.
- 4) East Africa/B.M.R.C.: Lancet, 1: 1332, 1973.
- 5) 厚生省公衆衛生局: 昭和53年結核登録者調査, 結核予防会発行, 1979.
- 6) Fox, W.: Am Rev Respir Dis, 97: 767, 1968.